

LI ANSWER 2 OF 3 WPINDEX (C) 2002 THOMSON DERWENT

AN 1988-221506 [32] WPINDEX

DNN N1988-168927 DNC C1988-098812

TI Graft for re-constructive surgery - comprises pref. biodegradable prods.  
organic polymer matrix with bi modal pore size distribution.

DC A96 D22 P32 P34

IN LEENSLAG, J W; NIJENHUIS, A J; PENNING, A J

PA (SCPA-N) STICHT SCI PARK GRO

CYC 18

PI EP 277678 A 19880810 (198832) \* EN 7p

R: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

AU 8810376 A 19880721 (198836)

NL 8700113 A 19880816 (198836)

NO 8800193 A 19880815 (198838)

DK 8800209 A 19880720 (198844)

FI 8800147 A 19880720 (198844)

JP 63272355 A 19881109 (198851) <--

ADT EP 277678 A EP 1988-200076 19880118; NL 8700113 A NL 1987-113 19870119; JP  
63272355 A JP 1988-7646 19880119

PRAI NL 1987-113 19870119

REP FR 2548661; US 3890107; US 4355426; US 4553272

IC A61F002-02; A61L027-00; C08J009-26

AB EP 277678 A UPAB: 19930923

A graft suitable for reconstructive surgery of damaged bone, cartilage,  
vascular or nerve tissues comprises a porous matrix of an organic  
polymeric material with a bi-porous structure. Pref. the matrix is  
biodegradable.

Prepn. of the graft comprises solidifying a soln. of matrix  
polymer(s) and sublimable solvent(s) opt. also with sublimable  
non-solvent(s) together with granular materials capable of being washed  
out with a non-solvent for the matrix, and subliming the solvent(s) and  
non-solvent(s) under reduced pressure.

ADVANTAGE - Pore sizes and size distribution are controlled and  
reproducible for optimal vascularisation and specific tissue ingrowth. The  
grafts can be prepd. by a simple and reproducible method.

0/0

FS CPI GMPI

FA AB

MC CPI: A12-V02; D09-C01D



## ⑫ 公開特許公報(A)

昭63-272355

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>  
A 61 L 27/00

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)11月9日

F-6779-4C

P-6779-4C

Z-6779-4C 審査請求 未請求 請求項の数 16 (全7頁)

⑮ 発明の名称 組織特異多孔性を有する再建手術による治療に適した移植片及びその製造方法

⑯ 特 願 昭63-7646

⑰ 出 願 昭63(1988)1月19日

優先権主張 ⑱ 1987年1月19日 ⑲ オランダ(NL) ⑳ 8700113

㉑ 発 明 者 アツツエ ジヤン ニ オランダ国、9747 エージー グロニンゲン、ニージェン  
ージェンフェイス ボルグ 16 ステイクティング サイエンス パーク グ  
ロニンゲン内㉒ 出 願 人 ステイクティング サ オランダ国、9747 エージー グロニンゲン、ニージェン  
イエンス パーク グ ボルグ 16  
ロニンゲン㉓ 代 理 人 弁理士 片桐 光治  
最終頁に続く

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

組織特異多孔性を有する再建手術による治療  
に適した移植片及びその製造方法

## 2. 特許請求の範囲

1. 複多孔構造の有機高分子材料からなる多孔  
性マトリックスを有することを特徴とする構築し  
た、骨、軟骨組織、血管組織及び神経組織の再建  
手術による治療に適した移植片。2. 有機高分子材料が生体内分解可能であるこ  
とを特徴とする請求項(1)に記載の移植片。3. マトリックス、が密でない繊維及び／又は  
繊維凝集体の形態の生体内分解可能の有機高分子  
繊維状材料及び／又は生体内分解可能の第一の粒  
状材料を含有することを特徴とする請求項(1)  
又は(2)に記載の移植片。4. マトリックス材料及び／又は繊維材料及び／  
又は第一の粒状材料が一種以上の生長因子又は生  
長促進剤を含有すること、及び又は／生長因子及  
び／又は生長促進剤が移植片の細孔壁に分布していることを特徴とする請求項(1)乃至(3)の  
いずれかに記載の移植片。5. 上記構成成分のうちの少なくとも一つが非常  
に緩慢に生体内で分解されるものであるか又は生  
体内で分解しないものであることを特徴とする請  
求項(1)又は(4)に記載の移植片。6. 複多孔構造が孔径5乃至100 $\mu$ の細孔を有する  
多孔性マトリックスに孔径80乃至300 $\mu$ の細孔が  
分散しているものであることを特徴とする請求項  
(1)に記載の移植片。7. 複多孔構造が孔径10乃至50 $\mu$ の細孔を有する  
多孔性マトリックスに孔径150乃至250 $\mu$ の細孔が  
分散しているものであることを特徴とする請求項  
(6)に記載の移植片。8. 多孔性マトリックスを構成する高分子材料又  
は高分子材料混合物と、昇華性溶媒又は昇華性溶  
媒混合物又は一種以上の昇華性溶媒と一種以上の  
昇華性の第一の非溶媒との混合物と、第一の粒状  
材料と異なり且つ生体内分解可能の有機高分子マ  
トリックスに対しては溶媒ではない溶媒で洗い落

として第二の粒状材料とからなる固化した高分子溶液を、減圧下で昇華処理して溶媒を除去することを特徴とする複多孔構造の有機高分子材料からなる多孔性マトリックスを有する損傷した骨、軟骨組織、血管組織及び神経組織の再建手術による治療に適した移植片の製造方法。

9. 高分子溶液の固化の際に結晶化又は共晶化を起こさせることを特徴とする請求項(8)に記載の製造方法。

10. 第一の非溶媒を使用し高分子溶液の固化の際に相分離を起こさせることを特徴とする請求項(8)に記載の製造方法。

11. 固化した高分子溶液が、密でない繊維及び／又は繊維凝集体の形態の生体内分解可能な有機高分子繊維状材料及び／又は生体内分解可能な第一の粒状材料を成分として含み、該成分が生体内分解可能な有機高分子マトリックスに対し非溶媒である第二の粒状材料用の溶媒に不溶性であることを特徴とする請求項(8)に記載の製造方法。

12. 第二の粒状材料が、所定の粒度分布を有す

ることができるということが知られている。これらの段階において、損傷した組織の血管化は、再生組織の発育と共に、重要な生体反応であることが多い。

移植片を損傷した組織の治療に使用する場合、血管化及び様々な細胞の移植片への成長は、使用する移植片の細孔の孔径及び孔径分布により大きく影響されるものである。約400 $\mu$ の孔径の細孔を有する移植片を用いると、結合組織が速やかに内側に向かって成長することがこれまでの研究により知られている。骨の再建手術の場合、骨状組織の形成には150乃至250 $\mu$ の孔径が最も良いと考えられている。移植片は10乃至60 $\mu$ の孔径の細孔を有するときに特に良く血管化する。血管を縮小する場合、細孔の孔径が25乃至150 $\mu$ であり、内側から外側に向かって孔径が大きくなってゆく移植片が用いられる。

(発明が解決しようとする問題点)

上記の全ての移植片における本質的な特徴は移植片全体にわたる細孔の三次元的な相互結合性で

る粉砕又は結晶化された或いは結晶状の材料であることを特徴とする請求項(11)に記載の製造方法。

13. 第二の粒状材料が有機及び／又は無機質のものであることを特徴とする請求項(12)に記載の製造方法。

14. 第二の粒状材料が固であることを特徴とする請求項(13)に記載の製造方法。

15. 第二の粒状材料が尿素であることを特徴とする請求項(13)に記載の製造方法。

16. 第二の粒状材料が無機塩及び／又は有機塩であることを特徴とする請求項(13)に記載の製造方法。

### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は損傷した軟骨組織、骨、血管、及び神経組織の再建手術による治療に用いるのに適した移植片、及びその製造方法に関するものである。(従来の技術)

損傷した組織の治療過程はしばしば数段階に分

ある。移植片は、制御されかつ再現可能な孔径及び孔径分布の細孔を有することが必要である。

(問題を解決するための手段及び作用)

本発明は簡単に再現可能な、一般に適用可能な方法により製造した上記のような移植片を提供することを目的とするものである。

本発明によれば、複多孔構造を有する有機高分子材料からなる多孔性マトリックスを特徴とする上記のような移植片が提供される。

本発明の多孔性マトリックスの有機高分子材料は生体内分解可能であることが好ましい。

本発明の多孔性マトリックスには生体内分解可能な繊維状材料及び／又は生体内分解可能な第一の粒状材料を配合しても良い。

本発明の移植片に用いる生体内分解可能な有機高分子材料としてはポリエーテルウレタン、ポリエステルウレタン、ポリエーテルウレアウレタン又はポリエステルウレアウレタン等のポリウレタン材料、ポリ-L-ラクチド、ポリ-D-ラクチド又はポリ-D-L-ラクチド等のポリラクチド材

料、ポリグリコール酸、ポリグリコリド材料、ポリ- $\delta$ -バレロラクトン、ポリ- $\epsilon$ -カプロラクトン等のポリラクトン材料、ポリ- $\beta$ -オキシ酪酸等のポリオキシカルボン酸材料、ポリテトラメチレンアジペート、ポリエチレンアジペート、ポリヘキサメチレングルタレート、ポリエチレンテレフタレート等へのポリエステル材料、ラクチド-グリコリド共重合体、ラクチド- $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体、 $\delta$ -バレロラクトン- $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体、 $\beta$ -オキシオクテン酸- $\beta$ -オキシカプロン酸共重合体等のオキシカルボン酸共重合体材料を使用することができる。ラクチドを使用している共重合体において、ラクチドの純粋なし、D及びD-L立体異性体を個別に又はこれらの混合物として使用することができる。個々の高分子材料又は、それらの混合物は、場合により更に他の生体内分解可能な有機高分子材料、例えば、ポリアミド材料とともに用いることができる。

補強用及び／又は組織の成長の刺激剤としての

材料、ポリ-p-安息香酸等のポリアラミド、などの繊維からなるものである。更に、ポリアミド材料、膠原質材料又はポリジオキサノンの繊維を使用することもできる。ラクチドを使用している共重合体においては、純粋なし、D及びD-L立体異性体又はそれらの混合物を使用することができる。繊維状材料を製造する際、原料は上述した個々の高分子材料であっても、それらの混合物であっても良い。単一の繊維材料からなる繊維でも個々の繊維材料からなる繊維の混合物でも使用可能である。使用する繊維は中身のつまったものでも、多孔質のものでも、中空のものであっても良い。

補強用及び／又は組織の成長の刺激剤としての本発明による複合材の第一の粒状材料は、密でない粒体の形でマトリックスに配合することができる。本発明で用いる粒体は、生体内分解可能で、有機質又は無機質の高分子又は非高分子材料であって、上述した有機性高分子材料又は、三燐酸石灰、炭酸カルシウム、磷酸カルシウム、硝酸マグネシウム等の無機塩の粒体からなるものである。

繊維状材料は密でない繊維の形態更には、線物、メリヤス生地又は他の繊維織物の形態でもマトリックスに配合することができる。該繊維状材料は、生体内分解可能な有機高分子材料からなる繊維状材料、例えばポリエーテルウレタン、ポリエステルウレタン、ポリエーテルウレアウレタン、ポリエステルウレアウレタン等のウレタン材料、ポリ-L-ラクチド、ポリ-D-ラクチド、ポリ-D-L-ラクチド等のポリラクチド材料、ポリグリコール酸等のポリグリコリド材料、ポリ- $\delta$ -バレロラクトン、ポリ- $\epsilon$ -カプロラクトン等のポリラクトン材料、ポリ- $\beta$ -オキシ酪酸等のポリオキシカルボン酸材料、ポリエチレンテレフタレート、ポリテトラメチレンアジペート、ポリエチレンアジペート、ポリヘキサメチレングルタレート等のポリエステル材料、ラクチド-グリコリド共重合体、ラクチド- $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体、 $\delta$ -バレロラクトン- $\epsilon$ -カプロラクトン共重合体、 $\beta$ -オキシオクテン酸- $\beta$ -オキシカプロン酸共重合体等のオキシカルボン酸共重合体

単一の粒体材料からなる粒体も、個々の粒体材料からなる粒体も使用可能である。

繊維及び／又は粒体及びマトリックス間の密着性を向上させるため、繊維及び／又は粒体を前もって処理しても良い。この前処理は、適した材料を繊維及び／又は粒体に塗付するか又は、アニーリングにより繊維及び／又は粒体の表面を粗にし、活性化すれば良い。

本発明の移植片においては、マトリックス及び／又は繊維及び／又は粒状体の生体内分解可能を制御するため添加剤を配合しても良い。ポリオキシウレタン、ポリエステルウレアタン、ポリエステル、又は(ポリ)オキシカルボン酸を用いる場合、これらの添加剤はカルボン酸、アミノ酸、又はオキシカルボン酸、例えば、乳酸、グリコール酸、クエン酸、酒石酸、グルタル酸、フマル酸、又はサリチル酸からなるもので良い。他の添加剤として、FGF(繊維芽細胞成長因子)、CGF(軟骨細胞成長因子)、NGF(神経成長因子)等の成長因子、成長促進剤、成長阻害剤、抗生物

質、顔料剤、ヒューズ、ビルダー (building materials) 及び安眠薬などを移植片に配合しても良い。

これらの各々の添加剤又は、それらの好ましい混合物をマトリックス材料及び／又は繊維状材料及び／又は第一の粒状体材料に配合すれば良い。使用する添加剤及び目的により、移植片に添加剤の溶液を浸み込ませ、乾燥させる等の方法により添加剤を移植片の細孔壁に分布させても良い。一種以上の添加剤、或いはその懸濁液又は溶液を充填し、両端を閉じた中空の繊維を使用することもできる。

本発明によれば、更に、多孔性マトリックスを構成する高分子材料又は高分子材料混合物と、界面活性剤又は界面活性剤の混合物又は一種以上の界面活性剤と一種以上の界面活性の第一の非溶媒の混合物と、第一の粒状材料及び異なる且つ生体内分解可能な有機高分子マトリックスに対しては溶媒ではない溶媒 (第二の非溶媒と称す) で洗い落としできる第二の粒状材料とからなる固化した高分

である。この第二の粒状材料は、蔗糖、乳糖等の糖又は尿素などの有機物でも、無機物、例えば NaCl、NaF、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、KBr 等の無機塩でも良く、又、有機材料及び無機材料の混合物でも良い。第二の粒状材料は、高分子マトリックスに作用しない、繊維状材料及び／又は第一の粒状体を使用している場合にはこれらにも作用しない溶媒、即ち、第二の非溶媒に対して溶解可能又は分散可能で洗い落とし (wash-out) することのできる必要がある。第二の粒状材料を用いる目的は、この材料を洗い流すことにより、移植片に望ましい多孔性を付与することにある。他の成分としては、前記の繊維状材料及び／又は前記の粒状材料及び／又は前記の添加剤である。

本発明の移植片の特徴は複多孔構造である。このことは、移植片が各々異なる孔径及び孔径分布を有する複数の細孔を有する構造であることを意味する。この構造は第二の粒状材料により生じた細孔が多孔性マトリックスと相互連結している結果形成されるものである。マトリックス中の比

子溶液を減圧で昇華処理して溶媒を除去することと特徴とする移植片の製造方法が提供される。

固化した高分子溶液は少なくとも三成分からなるものである。第一の成分は、高分子又は高分子の混合物からなり、マトリックスを形成するものである。第二の成分は、1,4-ジオキサン等の溶媒からなるものであり、更には溶媒の混合物又は一種以上の溶媒と一種以上の第一の非溶媒の混合物からなるものでもよい。第一の非溶媒は、昇華過程に於いて適宜使用されるものであり、1,4-ブタンジオール等が挙げられる。前記高分子溶液を冷却する際、使用する溶媒及び第一の非溶媒によって、バイノーダル又はスピノーダル分離 (binodal or spinodal segregation) による相分離及び／又は共晶化を起こさしめ、これにより成分材料の濃度を変化させて多孔度を制御することのできる非常に特徴的な多孔性構造が得られる。第三の成分は、第一の粒状材料及び異なる第二の粒状材料及び所定の粒度及び粒度分布を有する粉砕又は粉末化した、或いは結晶状の材料を含むもの

較的小さな細孔は、高分子用溶媒、溶媒混合物又は、一種以上の溶媒及び一種以上の第一の非溶媒の混合物を蒸発させることにより生じたものである。第二の粒状材料の孔径及び孔径分布はどのようなものを選択しても良い。狭い孔径分布、例えば  $200 \pm 10 \mu$  を有する第二の粒状材料を使用する場合、この材料により形成される細孔は該材料と同様の孔径と孔径分布を有することとなる。種々の粒度、例えば、それぞれ  $100 \pm 10 \mu$ 、 $150 \pm 20 \mu$  及び  $200 \pm 15 \mu$  のような異なる粒度を有する第二の粒状材料を使用する場合、この材料により形成される細孔は順次、該材料と同様の孔径及び孔径分布を有するものとなる。この場合の構造も複多孔構造と称するものである。

本発明の移植片は、異なる孔径を有する少なくとも二種の細孔を合わせ持つものである。この構造により、本移植片は、一種の組織が他の組織よりもはるかに速やかに成長することもあるが、特定の複数の組織が同時に成長することを促進させるものであると考えるものである。

第二の位状材料に形成された150乃至200 $\mu$ の孔径の細孔が、骨質の蒸発により形成された10乃至60 $\mu$ の孔径の細孔を有する多孔性マトリックス中に分散している本発明の移植片は、軟骨組織の再生手術に於いて非常に好結果を得ている。先ず始めに、多孔性マトリックス中に十分に伸長する毛細血管により、移植片の血管化が起こり、次いで軟骨細胞が、孔径の大きな細孔に生育する。本発明の移植片を骨状組織の再生手術に用いると、移植片において血管化及び骨状組織の再生が同時に行なわれるものである。

本発明の移植片を損傷した神経組織の再生に用いる場合、移植片、即ち神経導片 (nerve guide) は切断された神経細胞部分が同時に生育するのを刺激する以外の作用は無い。神経導片の非多孔性の内側部分は、多孔性の外側部分に囲繞されている。周囲の組織が多孔性の外側部分の中に向かって成長すると、神経導片は十分に固定され、位置ずれが起こらない。

血管補綴の場合のように、本発明の移植片の長

至1.52858 $\times 10^4$  kgf/cm<sup>2</sup> (6乃至15GPa)であった。

高分子混合物には粘度平均分子量 $3.5 \times 10^4$ のポリ- $\epsilon$ -ラクチドを用いた。

結晶性の蔗糖 (メルック社製) を粉砕し、100乃至300 $\mu$ の粒度の分画を用いた。

(2) ポリウレタン及びポリ- $\epsilon$ -ラクチド繊維の調製

エスタン5701-FI (Estane 5701-FI) を5重量%の該高分子のジメチルホルムアミド (DMF) 溶液を6倍の体積の冷水中にて沈殿させることにより一度沈殿させた。沈殿したポリウレタンを96%のエタノールで一度、ジエチルエーテルで一度洗浄し、40℃の減圧加熱炉で一晩乾燥させた。用いたポリ- $\epsilon$ -ラクチド繊維を5重量%のエスタン5701-FIのテトラヒドロフラン (THF) (メルック社製、試薬級) 溶液に浸漬させることによりポリウレタンを塗布した後、減圧デシケーターで1時間乾燥させた。

(3) 多孔性複合体の製造

0.1 g のポリ- $\epsilon$ -ラクチド (粘度平均分子量、

期間にわたる寸法変化) が重要である場合には、移植片の構成成分のうちの少なくとも一つを非常に緩慢に生体内で分解されるか又は生体内で分解しないものとするれば良い。又、このようにすることにより、機械的又は物理的性質も維持される。

本発明を以下に示す移植片の製造例を参照して更に詳細に説明する。

【実施例1】

(1) 本実施例の複合体の製造に用いる材料

商品名エスタン5701-FI (Estane 5701-FI) のアメリカ合衆国、オハイオ州、ブレックビルのブッドリッチ社 (Goodrich Co., Breckville, Ohio, USA) 製造の市販のポリエステルウレタンを使用した。更に粘度平均分子量が $6 \times 10^4$ 以下のポリ- $\epsilon$ -ラクチドを使用した。該ポリ- $\epsilon$ -ラクチドから、周知の乾式紡糸熱伸法により繊維を調製した。用いた該ポリ- $\epsilon$ -ラクチドの粘度平均分子量は5乃至 $6 \times 10^4$ であった。該繊維の破断伸びは $5.0986 \times 10^4$ 乃至 $1.223664 \times 10^4$  kgf/cm<sup>2</sup> (0.5乃至1.2GPa) であり、ヤング率は $6.11832 \times 10^4$ 乃至

$3.5 \times 10^4$  を8 g の1,4-ジオキサン (メルック社製、試薬級) に55℃で溶解させた。次いで、1.9 g のエスタン5701-FIをこの溶液に加え、溶解させた。得られた溶液は、高分子-高分子溶解系の相分離により少々濁りのあるものとなった。この溶液に5 g の砂糖の結晶 (粒度100乃至300 $\mu$ ) および0.4 g の3乃至5 $\mu$ に切断されたポリ- $\epsilon$ -ラクチド繊維を加えた。混合した後、均質な混合物を液体窒素中で速やかに一軸的に凍結させ、更に5分間液体窒素中に保ち、冷却効果を高めた。得られた高さ約1cm、直径4cmの円盤を $3.7503 \times 10^{-2}$  mmHg (0.005ミリバール) で12時間乾燥させ1,4-ジオキサンを除去した。得られた多孔体を水で24時間抽出し、砂糖の結晶を除去した。最後に96%のエタノールで24時間抽出して残留1,4-ジオキサンを除去し、スポンジを得た。該スポンジは、約65%の空隙率で17%のポリ- $\epsilon$ -ラクチド繊維を含んでいた。砂糖の結晶により生じた孔径80乃至300 $\mu$ の細孔は、1,4-ジオキサンの蒸発により生じた直径約10 $\mu$ の薄形の細孔と相互連結していた。

## 〔実施例2〕

## (1) 本実施例の複合体の製造に用いる材料

実施例1と同様にポリウレタン及びポリーレーラクチドを用いた。

塩化ナトリウム結晶(メルク社製、試薬級)を篩分けし、粒度100乃至300 $\mu$ の分画を用いた。

## (2) ポリウレタンの調製

実施例1と同様に調製した。

## (3) 多孔性複合体の製造

$3.5 \times 10^4$ の粘度平均分子量のポリーレーラクチド0.5gを20gのトリオキサン(メルク社製、試薬級)及び20gの1,4-ジオキサンの混合物に溶解させた。次いで、エスタン5701-FIをこの溶液に加え、溶解させ、高分子-高分子溶媒系の相分離により少々濁りのある溶液を得た。この溶液に粒度100乃至300 $\mu$ のNaCl粒子42gを加えた。直径4cm、高さ1cmのガラス皿に該混合物の一部を充填した後、混合物を $-15^{\circ}\text{C}$ で凍結させた。該試料を $-15^{\circ}\text{C}$ に12時間保った後、 $7.5006 \times 10^{-3}$  mmHg (0.01ミリバール)で12時間乾燥させ、多孔体を

サンに溶解した溶液に8gの1,4-ブタンジオール(メルク社製、試薬級)を $65^{\circ}\text{C}$ で徐々に加えた。この溶液に直径100乃至300 $\mu$ の塩化ナトリウムの結晶を混入した。得られたペーストを型に注ぎ直径約10cm、高さ数mmの円盤を作成した。この試料を $-10^{\circ}\text{C}$ で12時間冷却した後、 $7.5006 \times 10^{-3}$  mmHg (0.01ミリバール)で12時間乾燥した。1,4-ブタンジオール及び最終的に残留した1,4-ジオキサンを除去するため、試料を96%のエタノールで24時間抽出した。更に試料を水で62時間抽出し、塩化ナトリウム結晶及び最終的に残留した1,4-ブタンジオールを除去した。

用いた塩化ナトリウムにより生じた孔径80乃至300 $\mu$ の細孔は、孔径5乃至100 $\mu$ の細孔を有する極めて多孔質のマトリックスと相互に連結していることがわかった。この細孔は高分子溶媒-非溶媒系の溶液を冷却する際の相分離、それに次ぐ固化した溶媒の減圧下での乾燥により形成されたものである。マトリックスの細孔の孔径は、溶液の冷却速度により大きく変化させることができる。

得た。しかし、多孔体を96%のエタノールで24時間抽出し、最終的に残留しているトリオキサン及び1,4-ジオキサンを除去した。次いで、塩化ナトリウム粒子を除去するため、水で24時間抽出し、スポンジを得た。乾燥後のスポンジは約70乃至75%の空隙率を有していた。塩化ナトリウム結晶により形成された孔径80乃至300 $\mu$ の細孔は、結晶化した溶媒を蒸発させることにより生じた孔径10乃至60 $\mu$ の細孔と相互に連結していた。溶媒の蒸発により生じた細孔の孔径はトリオキサンとジオキサンの割合により大きく影響を受けた。70%のトリオキサン及び30%のジオキサンの混合物を用いた場合、細孔の孔径は20乃至150 $\mu$ に達した。

## 〔実施例3〕

## (1) 本実施例の複合体の製造に用いる材料

実施例1と同様である。

## (2) 用いたウレタンの調製

実施例1と同様に行なった。

## (3) 多孔性複合体の製造

3.3gのエスタン5701-FIを13.3gの1,4-ジオキ

サンに溶解した溶液を特定の形態、例えばメニスカス又は血管の形に製造するため、型を用いても良い。上記の成分よりなる固化した高分子溶液を型からはずし、しかる後更に上述の方法に従い処理し製造する。移植片材料を手工又は機械工作によりサイズ処理して移植片を製造することができる。必要であれば、移植片材料を冷却して加工性を向上させることができる。上述した様々な成分からなる高分子溶液の1層又は2層以上の層を、必要な場合には冷却した、管又は棒に塗布して管状の移植片を製造することができる。固化した高分子溶液が付着している管又は棒は、更に上述の方法に従い処理して移植片を製造することができる。高分子溶液の複数層を用いる場合には、層毎に溶液の組成を変化させることができ、これにより、多孔性、生体内分解可能性及び物理的性質を各層毎に制御することができる。

## 〔発明の効果〕

本発明による移植片は二種以上の異なるサイズの孔が相互に連結した複多孔構造を有するので、

複数種の組織の同時移植を可能にするという大きな効果を発揮し、例えば、本発明の移植片を骨状組織の再建手術に用いると、移植片において血管化及び骨状組織の再生が同時に行なわれるものである。

又、本発明の方法によれば、高分子材料と混合した溶媒を固化した後昇華させる手段と該高分子と混合した粒状物を溶媒で洗い落とすという手段とを巧妙に組み合わせて目的とする移植片を再現性よく製造することができる。

特許出願人：スティクティング サイエンス パーク  
グロニンゲン

第1頁の続き

⑬発明者 ジャン ウイレム レ  
ーンスラグ

オランダ国、9747 エージー グロニンゲン、ニージェン  
ボルグ 16 スティクティング サイエンス パーク グ  
ロニンゲン内

⑭発明者 アルバート ジャン  
ベニングス

オランダ国、9747 エージー グロニンゲン、ニージェン  
ボルグ 16 スティクティング サイエンス パーク・グ  
ロニンゲン内

